pubvet
MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
ISSN 1982-1263
https://doi.org/10.31533/pubvet.v20n2e1905

Biomarcadores neurodegenerativos em cães e gatos: revisão

Paloma Pires da Silva[1], **Letícia da Silva Tobias**[2]

[1]*Médica Veterinária, Pós-graduanda em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos animais, Universidade Santo Amaro, São Paulo, Brasil.*
**Autor para correspondência, e-mail: paloma.silva.pires@hotmail.com*

Resumo. A Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que acomete cães e gatos idosos, apresentando manifestações clínicas e neuropatológicas semelhantes às observadas na Doença de Alzheimer em humanos. Caracteriza-se por alterações comportamentais relacionadas à memória, ao aprendizado, à interação social e ao ciclo sono, vigília, sendo frequentemente subdiagnosticada por se confundir com alterações do envelhecimento fisiológico. Nesse contexto, biomarcadores neurodegenerativos têm despertado crescente interesse na medicina veterinária como ferramentas auxiliares para o diagnóstico precoce e o monitoramento da progressão da doença. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sobre a aplicabilidade dos principais biomarcadores neurodegenerativos, como a cadeia leve do neurofilamento (NfL), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), a proteína Tau e o beta-amiloide (Aβ), na investigação da SDC em cães e gatos. A busca bibliográfica foi conduzida em bases de dados nacionais e internacionais, incluindo PubMed, SciELO, Science Direct e Google Scholar, abrangendo publicações entre 2005 e 2025. Os estudos analisados indicam que o NfL se destaca como marcador sensível de dano axonal e de neurodegeneração associada ao envelhecimento, enquanto a GFAP reflete processos de astrogliose e neuroinflamação. As proteínas Tau e Aβ apresentam relevância neuropatológica, com evidências de deposição cerebral em animais idosos, reforçando a similaridade fisiopatológica entre a SDC e as doenças neurodegenerativas humanas. Apesar do potencial diagnóstico, a literatura aponta limitações relacionadas à variabilidade biológica, à ausência de valores de referência padronizados e à necessidade de validação multicêntrica. Conclui-se que a utilização integrada desses biomarcadores, associada à avaliação clínica, comportamental e neurológica, constitui uma abordagem promissora para o aprimoramento do diagnóstico e do monitoramento da SDC, além de contribuir para a medicina translacional.

Palavras-chave: Beta-amiloide, disfunção cognitiva, GFAP, NfL.

Neurodegenerative biomarkers in dogs and cats: review

Abstract. Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) is a progressive neurodegenerative disorder that affects elderly dogs and cats, presenting clinical and neuropathological features similar to those observed in Alzheimer's disease in humans. It is characterized by behavioral changes related to memory, learning, social interaction, and the sleep–wake cycle, and is often underdiagnosed due to its similarity to normal age-related changes. In this context, neurodegenerative biomarkers have gained increasing interest in veterinary medicine as auxiliary tools for early diagnosis and monitoring of disease progression. The present study aimed to conduct a literature review on the applicability of the main neurodegenerative biomarkers, such as neurofilament light chain (NfL), glial fibrillary acidic protein (GFAP), Tau protein, and beta-amyloid (Aβ), in the investigation of CDS in dogs and cats. The bibliographic search was carried out in national and international databases, including PubMed, SciELO, ScienceDirect and Google Scholar, covering publications from 2005 to 2025. The analyzed studies indicate that NfL stands out as a sensitive marker of axonal damage and age-related neurodegeneration, while GFAP

reflects processes of astrogliosis and neuroinflammation. Tau and Aβ proteins show neuropathological relevance, with evidence of cerebral deposition in elderly animals, reinforcing the pathophysiological similarity between CDS and human neurodegenerative diseases. Despite their diagnostic potential, the literature highlights limitations related to biological variability, the lack of standardized reference values, and the need for multicenter validation. It is concluded that the integrated use of these biomarkers, combined with clinical, behavioral, and neurological assessment, represents a promising approach to improve the diagnosis and monitoring of CDS, in addition to contributing to translational medicine.

Keywords: Beta-amyloid, cognitive dysfunction, GFAP, NfL.

Introdução

A Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC) é reconhecida como uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que acomete cães e gatos idosos, caracterizada por alterações comportamentais e cognitivas que se assemelham, em muitos aspectos, ao processo da Doença de Alzheimer em humanos (Dias & Mendes, 2023; Heckler et al., 2011; Sousa & Souza, 2019). Diversos estudos descrevem que a doença resulta do envelhecimento cerebral, acompanhado por atrofia cortical, acúmulo de proteínas anormais, estresse oxidativo e disfunção sináptica, fatores que comprometem progressivamente a capacidade cognitiva dos animais (Gallego et al., 2010; González-Martínez et al., 2012; Heckler et al., 2011; Stylianaki et al., 2020).

Clinicamente, a SDC manifesta-se por alterações no ciclo sono–vigília, desorientação espacial, comportamentos repetitivos, redução da interação social e mudanças no aprendizado e na memória. Em cães e gatos, sua identificação pode ser mais dificultosa. Pesquisadores destacam que esses sinais são frequentemente subdiagnosticados, em parte porque muitos tutores e profissionais consideram tais alterações como "normais do envelhecimento", o que retarda o diagnóstico (Sousa & Souza, 2019; Travancinha & Pomba, 2015). Estima-se que os primeiros sinais clínicos surjam a partir dos oito anos de idade, com aumento da prevalência à medida que o animal avança na senilidade. Assim, cães e gatos muito idosos podem apresentar prevalência superior a 60–70% de alterações comportamentais compatíveis com SDC, segundo estudos recentes (Pereira, 2016; Silva et al., 2018; Travancinha & Pomba, 2015). Diante disso, cresce a necessidade de ferramentas diagnósticas mais precisas e sensíveis. Nos últimos anos, biomarcadores neurodegenerativos como a cadeia leve de neurofilamento (NfL), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), a proteína Tau e o beta-amiloide (Aβ) têm despertado interesse na medicina veterinária, especialmente pelo seu valor já consolidado na medicina humana (Stylianaki et al., 2020). O NfL tem sido investigado como marcador de dano axonal, enquanto a GFAP indica lesão astrocitária; ambos demonstram aumento significativo em diversas doenças neurodegenerativas e inflamatórias, incluindo condições associadas ao envelhecimento cerebral (Daponte et al 2015). Já as proteínas Tau e Aβ estão relacionadas à deposição patológica também observada na Doença de Alzheimer, sendo identificadas em estudos histopatológicos de cães idosos, o que sugere semelhanças fisiopatológicas entre as enfermidades (Ferraz et al., 2025; Pereira, 2016; Stylianaki et al., 2020). A integração desses biomarcadores com avaliações comportamentais, as quais são imprescindíveis, tem sido proposta como uma abordagem promissora para aprimorar o diagnóstico precoce da SDC (Pereira, 2016; Silva et al., 2018). Pesquisadores reforçam que, ao possibilitar a detecção de dano neuronal antes da manifestação clínica evidente, esses marcadores podem auxiliar na identificação precoce de riscos e no monitoramento da progressão da doença, ampliando as estratégias terapêuticas e contribuindo significativamente para a qualidade de vida de pacientes geriátricos (Ferraz et al., 2025; Teixeira et al., 2024). Assim, a utilização de NfL, GFAP, Tau e Aβ como biomarcadores emergentes, associada à avaliação clínica e comportamental, representa uma das áreas mais promissoras da neurologia veterinária voltada à neurodegeneração. Além de favorecer o diagnóstico precoce, essa integração contribui para o entendimento translacional da SDC, aproximando os modelos veterinários do estudo das doenças neurodegenerativas humanas (Stylianaki et al., 2020).

Metodologia

Esta revisão analisou estudos sobre biomarcadores neurodegenerativos — NfL, GFAP, Tau e beta-amiloide (Aβ) — e sua aplicação no diagnóstico e monitoramento da Síndrome da Disfunção Cognitiva

(SDC) em cães e gatos. A busca foi realizada nas bases PubMed, SciELO, ScienceDirect, Google Scholar e em periódicos especializados, incluindo artigos publicados entre 2005 e 2025, disponíveis na íntegra e relacionados à neurodegeneração e ao envelhecimento cerebral em pequenos animais. A síntese reuniu as principais evidências sobre o potencial desses marcadores no diagnóstico precoce e na compreensão fisiopatológica da SDC.

Síndrome da disfunção cognitiva

O envelhecimento em cães pode ser classificado em três grupos, de acordo com o grau de comprometimento cognitivo: animais sem disfunção cognitiva, que envelhecem de forma saudável e sem alterações significativas; animais que apresentam alterações cognitivas leves associadas à senilidade e animais que desenvolvem disfunção cognitiva grave, grupo no qual se enquadra a Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC). Essa síndrome caracteriza-se por alterações comportamentais progressivas que afetam memória, aprendizado, interação social e o ciclo sono–vigília (Pereira, 2016; Silva et al., 2018; Sousa & Souza, 2019).

Até o momento, não há evidências consistentes que estabeleçam predisposição racial para a SDC. Entretanto, estudos observacionais indicam maior prevalência em cães da raça Beagle. Em relação ao sexo, observa-se maior frequência em fêmeas, bem como em animais castrados de ambos os sexos, embora tais achados não permitam estabelecer relação causal direta (Dias & Mendes, 2023; Heckler et al., 2011).

O diagnóstico da SDC deve ser realizado de forma criteriosa, sendo fundamental a exclusão de outras enfermidades que possam cruzar com alterações comportamentais semelhantes. Para isso, é necessária a diferenciação entre alterações decorrentes do envelhecimento fisiológico e aquelas associadas a patologias neurológicas ou sistêmicas, como neoplasias, doenças hepáticas e endocrinopatias (Alsulami et al., 2025; Milgram et al., 2005; Stylianaki et al., 2020).

Os sinais clínicos mais frequentemente observados incluem aumento do tempo de sono durante o dia, desorientação espacial, dificuldade para executar tarefas previamente aprendidas, redução da capacidade de reconhecimento dos tutores, alterações no nível de atividade, mudanças no apetite e eliminação em locais inadequados (Dias & Mendes, 2023; Silva et al., 2018; Sousa & Souza, 2019; Teixeira et al., 2024). Podem estar presentes, ainda, distúrbios comportamentais como ansiedade, agressividade, vocalização excessiva, fobias, comportamentos compulsivos e alterações do ciclo sono–vigília, características que aproximam a SDC, em diversos aspectos, da Doença de Alzheimer em humanos (Bruns, 2009; Dias & Mendes, 2023; Sousa & Souza, 2019; Travancinha & Pomba, 2015).

A avaliação diagnóstica deve basear-se na integração de informações provenientes do exame clínico geral, exame físico, avaliação neurológica, exames laboratoriais e, quando indicado, exames de imagem. A análise comportamental detalhada, associada a um histórico clínico completo, incluindo o uso prévio e atual de medicações, é essencial, uma vez que determinados fármacos podem induzir alterações comportamentais passíveis de confusão com a disfunção cognitiva. Essas informações são fundamentais para o diagnóstico, o estabelecimento do tratamento e o monitoramento da progressão da doença, considerando que diversas manifestações clínicas podem ser comuns tanto à SDC quanto a outras patologias. A identificação precoce da síndrome e a instituição de estratégias terapêuticas, como ajustes nutricionais, enriquecimento ambiental e suporte farmacológico, contribuem para a desaceleração da progressão da disfunção cognitiva, bem como para a melhora do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes acometidos (Heiblum et al., 2007; Landsberg et al., 2012; Sanabria et al., 2013).

Fisiopatologia e alterações neuropatológicas

A fisiopatologia da Síndrome da Disfunção Cognitiva ainda não está completamente elucidada. No entanto, devem ser consideradas lesões isquêmicas e de reperfusão, uma vez que tais processos promovem estresse oxidativo e acúmulo de proteína beta-amiloide (Aβ), podendo desencadear disfunção vascular e comprometimento da barreira hematoencefálica, com consequente redução da oxigenação cerebral (Dias & Mendes, 2023; Sanabria et al., 2013; Travancinha & Pomba, 2015). Esses mecanismos podem contribuir para desordens neurodegenerativas progressivas em regiões como o hipocampo, córtex pré-frontal e cerebelo, alterações que justificam manifestações clínicas como

dificuldades de aprendizado, mudanças comportamentais e prejuízo da memória (Silva et al., 2018; Teixeira et al., 2024).

O estresse oxidativo celular também está associado ao aumento da atividade da enzima monoamina oxidase-B (MAO-B), relacionada a alterações de memória, disfunções motoras, ansiedade e distúrbios do ciclo sono–vigília (Dias et al., 2023). Além disso, a diminuição da atividade mitocondrial reduz a produção de adenosina trifosfato (ATP), favorecendo o aumento de radicais livres e promovendo danos oxidativos a lipídios e proteínas. Esse processo pode desencadear resposta inflamatória, com aumento da atividade de macrófagos e da síntese de citocinas, estando associado a alterações comportamentais e à morte neuronal em animais idosos (Dias & Mendes, 2023; Travancinha & Pomba, 2015).

Escalas comportamentais utilizadas na avaliação da SDC

Uma das ferramentas mais utilizadas para acompanhamento e caracterização da disfunção cognitiva é a escala DISHAAL (Dias & Mendes, 2023). O acrônimo corresponde aos principais domínios avaliados:

- D (Desorientação): episódios de confusão mental e dificuldade de orientação espacial;
- I (Interação social): redução ou alteração na interação com tutores e outros animais;
- S (Sleep–wake cycle): alterações no ciclo sono–vigília, como inversão do período de atividade;
- H (Higiene): eliminação fora do local habitual;
- A (Atividade): alterações no nível de atividade, incluindo andar em círculos ou comportamentos compulsivos;
- A (Ansiedade): vocalização excessiva, medo ou inquietação;
- L (Learning – aprendizado): prejuízos de memória e dificuldade em executar tarefas previamente aprendidas.

Essa ferramenta possibilita a avaliação conjunta entre médico-veterinário e tutor, sendo este último, geralmente, o primeiro a perceber alterações comportamentais. O reconhecimento precoce dos sinais contribui significativamente para o diagnóstico e intervenção antecipada.

Biomarcadores da neurodegeneração

Biomarcadores neurodegenerativos como a cadeia leve de neurofilamento (NfL), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), a proteína Tau e o beta-amiloide (Aβ) têm emergido como ferramentas promissoras na investigação de doenças neurodegenerativas em cães e gatos. A Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC) é frequentemente comparada à Doença de Alzheimer em humanos em virtude de seu curso progressivo e das semelhanças neuropatológicas descritas na literatura (LaFerla et al., 2007), incluindo deposição de Aβ e alterações relacionadas à Tau, como também discutido por Stylianaki et al. (2020).

O NfL destaca-se como um dos marcadores mais sensíveis de degeneração neuronal. Conforme proposto por Landsberg et al. (2011), sua concentração plasmática tende a aumentar com o avanço da idade, refletindo dano axonal progressivo; posteriormente, Landsberg et al. (2012), reforçaram que animais com comprometimento cognitivo estabelecido apresentam níveis significativamente mais elevados quando comparados a indivíduos sem alterações comportamentais, consolidando seu potencial como indicador de neuroenvelhecimento cumulativo.

Paralelamente, investigações envolvendo mensurações pareadas em plasma e líquido cefalorraquidiano (LCR) demonstraram alterações na dinâmica do beta-amiloide. LaFerla et al. (2007) já destacavam a importância desse peptídeo na fisiopatologia neurodegenerativa, enquanto Stylianaki et al. (2020) observaram redução da razão de Aβ em cães idosos com declínio cognitivo, sugerindo que modificações quantitativas e conformacionais possam refletir acúmulo cerebral e disfunção no metabolismo proteico. Esses achados sustentam o Aβ como um dos biomarcadores mais investigados na detecção precoce da SDC.

Do ponto de vista neuropatológico, evidências histológicas demonstram deposição de β-amiloide sob a forma de placas senis e presença de Tau hiperfosforilada em cérebros de cães geriátricos. Conforme descrito por Travancinha & Pomba (2015), embora agregados anômalos de Tau sejam identificados na

espécie, a formação de emaranhados neurofibrilares maduros, equivalentes aos observados na doença de Alzheimer humana, permanece controversa ou incompletamente caracterizada. Esses achados reforçam a similaridade fisiopatológica parcial entre as condições e sustentam o uso do cão como modelo espontâneo de neurodegeneração associada ao envelhecimento. Clique ou toque aqui para inserir o texto.

A GFAP, por sua vez, embora menos específica que o NfL para dano axonal direto, reflete ativação astrocitária e neuroinflamação, contribuindo para a compreensão do panorama global da lesão neuronal. No entanto, evidências atuais indicam que a utilização isolada desse marcador pode ser limitada, sendo mais promissora a abordagem multimodal que integra parâmetros plasmáticos, análise de LCR, exames de imagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada) e avaliação comportamental, com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica e monitorar a progressão da doença ao longo do tempo (Stylianaki et al., 2020).

Assim, o conjunto de biomarcadores NfL, Aβ, Tau e GFAP desponta como eixo central na investigação da neurodegeneração em pequenos animais. Conforme discutido por Bruns (2009), a validação clínica de biomarcadores exige rigor metodológico, padronização analítica e definição de valores de referência. Mais recentemente, Dias & Mendes (2023) reforçam que a ampliação de estudos envolvendo populações felinas e diferentes estágios da doença constitui etapa essencial para consolidar a aplicabilidade clínica desses marcadores.

Neurofilamento de cadeia leve (NfL)

O neurofilamento de cadeia leve (NfL) é uma proteína estrutural do citoesqueleto axonal, predominantemente expressa em neurônios, cuja função é manter a integridade e a estrutura do citoesqueleto neuronal. Em condições normais, o NfL permanece dentro dos neurônios. Contudo, lesões axonais, neurodegeneração ou insultos ao sistema nervoso podem promover sua liberação para o líquido extracelular, sendo detectável no líquido cefalorraquidiano (LCR) e, com técnicas mais sensíveis, no plasma ou soro sanguíneo. Tal característica confere ao NfL o potencial para servir como biomarcador de lesões neuroaxonais e neurodegeneração. Estudos em cães demonstram que as concentrações plasmáticas de NfL aumentam com a idade mesmo em animais sem diagnóstico clínico de neuropatias, evidenciando um efeito de "neuro-envelhecimento" detectável pela dosagem de NfL (Pereira, 2016; Silva et al., 2018). Em cães geriátricos ou com diagnóstico de Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDC), por sua vez, os níveis de NfL são significativamente mais elevados do que em cães jovens ou adultos saudáveis, corroborando a utilidade do NfL como marcador de degeneração neuronal relacionada à idade e comprometimento cognitivo (Ferraz et al., 2025; Silva et al., 2018).

Além de neurodegeneração crônica ou relacionada ao envelhecimento, o NfL também tem se mostrado sensível a lesões neurológicas agudas ou estruturais. Por exemplo, cães com doenças da medula espinhal (como hérnia de disco intervertebral, embolia fibrocartilaginosa ou extrusão de núcleo pulposo) apresentarão valores séricos de NfL significativamente superiores aos de cães saudáveis (Vilanova Júnior et al., 2019). De modo similar, em cães com epilepsia de cunho estrutural, os valores de NfL no soro foram maiores do que naqueles com epilepsia idiopática, sugerindo que NfL pode ajudar a diferenciar etiologias estruturais de crises epilépticas (Carneiro et al., 2017; Ferroni et al., 2020; Laureano, 2009). Esses achados indicam que o NfL é um biomarcador versátil, pois reflete tanto o envelhecimento cerebral e o declínio cognitivo associado à idade quanto a ocorrência de diferentes tipos de insultos neurológicos, sejam agudos ou crônicos. No entanto, a sua especificidade é limitada, pois ele não informa o tipo de lesão, apenas indica que houve comprometimento axonal. Portanto, embora o NfL represente um marcador promissor para diagnóstico, monitorização e prognóstico de doenças neurológicas e neurodegenerativas em cães, recomenda-se seu uso em conjunto com avaliação clínica, exames de imagem (quando aplicável) e outros biomarcadores (proteínas gliais, Aβ, tau etc.), de modo a aumentar a acurácia diagnóstica e a robustez interpretativa (Pereira, 2016; Silva et al., 2018; Teixeira et al., 2024).

Proteína glial fibrilar ácida (GFAP)

A GFAP é uma proteína de filamento intermediário expressa principalmente por astrócitos, e sua expressão e regulação em animais domésticos têm sido alvo de investigações no contexto de doenças

do sistema nervoso central (SNC) em cães e gatos (Flores, 2016; Orsini et al., 2007). Em diferentes patologias neurológicas, a GFAP tem se revelado um marcador de reatividade astroglial, lesão glial ou neuroinflamação, características que a tornam uma candidata relevante a biomarcador em medicina veterinária para cães e gatos (Flores, 2016). Além disso, em doenças inflamatórias ou degenerativas do SNC, evidências robustas de ativação glial têm sido documentadas. Por exemplo, em casos de cinomose, observou-se aumento na imunorreatividade para GFAP, refletindo astrogliose e resposta glial nas regiões com maior dano neuropatológico (Orsini et al., 2007).

Proteína Tau

A proteína Tau é um componente estrutural crucial associado aos microtúbulos neuronais, responsável por estabilizar o citoesqueleto axonal, preservar a arquitetura dos neurônios e facilitar o transporte intracelular de organelas, neurotransmissores e proteínas essenciais para a comunicação sináptica (Mietelska-Porowska et al., 2014). Sua atividade funcional depende predominantemente de modificações pós-tradução, sobretudo fosforilação, aos quais regulam a afinidade da Tau pelos microtúbulos, equilibrando seu estado solúvel e sua função estabilizadora em condições fisiológicas (Sinsky et al., 2021). Quando esse equilíbrio regulatório é perdido, especialmente durante o envelhecimento cerebral ou sob condições que promovem estresse oxidativo, inflamação crônica ou disfunção mitocondrial, a Tau torna-se anormalmente fosforilada, dissocia-se dos microtúbulos e passa a sofrer agregação patogênica. O acúmulo progressivo dessas espécies anômalas leva à formação de oligômeros solúveis neurotóxicos, que posteriormente evoluem para filamentos pareados e emaranhados neurofibrilares, os quais interrompem o transporte axonal, alteram as sinapses, desencadeiam cascatas neuro inflamatórias e culminam em morte, já documentadas em medicina veterinária (Smolek et al., 2016).

No contexto de cães, diversos estudos neuropatológicos demonstram que animais geriátricos podem desenvolver acúmulo detectável de Tau hiper fosforilada no córtex cerebral e em estruturas límbicas, regiões diretamente relacionadas à memória e à função cognitiva (Roerig et al., 2013; Smolek et al., 2016). Em alguns casos, observa-se a formação de agregados compatíveis com emaranhados neurofibrilares, padrão morfológico característico de Alzheimer humano, sugerindo que o cão pode representar um modelo espontâneo para o estudo de neurodegeneração relacionada à idade. Pesquisas que analisaram o tecido cortical de cães idosos também descrevem associação entre expressão anômala de Tau, perda sináptica e resposta inflamatória crônica, indicando que a Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDC) pode envolver mecanismos tau-dependentes semelhantes aos descritos em tauopatias humanas, reforçando sua relevância como biomarcador e como alvo potencial para intervenções neuroprotetoras (Habiba et al., 2021; Smolek et al., 2016).

Em felinos, o corpo de evidências ainda é mais restrito, porém já foram descritos casos de depósitos de beta-amiloide associados a Tau alterada em cérebros de gatos idosos, incluindo relatos recentes de tauopatia felina primária, condição na qual há deposição de Tau anômala independentemente de agregados amiloides concomitantes (Head et al., 2005). Esses achados reforçam que os gatos, assim como os cães, podem desenvolver neurodegeneração relacionada ao envelhecimento e que a investigação aprofundada da proteína Tau em felinos pode auxiliar na compreensão de doenças cognitivas felinas ainda pouco definidas (Head et al., 2005).

Embora a quantificação de Tau total e fosforilada seja ferramenta consolidada na medicina humana, particularmente no diagnóstico diferencial de demências, na medicina veterinária sua aplicação ainda permanece experimental (Płonek et al., 2016). Desafios como a padronização de métodos analíticos, estabelecimento de valores de referência específicos por espécie e faixa etária, definição da sensibilidade diagnóstica frente a outras encefalopatias e a correlação entre níveis circulantes e manifestações comportamentais ainda precisam ser resolvidos antes de sua incorporação na clínica cotidiana (Fiock et al., 2020). No entanto, a existência de evidências neuropatológicas consistentes em cães e relatos emergentes em felinos, aliada ao avanço das plataformas de ensaios de alta sensibilidade, indica um cenário promissor para que, nos próximos anos, Tau se consolide como biomarcador relevante na avaliação da neurodegeneração animal (Fiock et al., 2020). Esse avanço não apenas favoreceria diagnósticos mais precoces e direcionados, mas também abriria o caminho para intervenções

neuroprotetoras e imunoterapias moduladoras de Tau, aproximando a prática veterinária da medicina aplicada a doenças neurodegenerativas (Płonek et al., 2016).

Beta-Amiloide (Aβ)

A β-Amiloide (Aβ) tem se consolidado como um dos biomarcadores neuropatológicos mais investigados no estudo da neurodegeneração em cães e gatos, ocupando papel central nas discussões sobre envelhecimento cerebral e síndrome da disfunção cognitiva (Head et al., 2005; LaFerla et al., 2007; Stylianaki et al., 2020). Em cães, análises histopatológicas demonstram que a deposição de Aβ ocorre de forma progressiva, especialmente em regiões como córtex frontal, temporal e hipocampo, áreas diretamente relacionadas aos circuitos de memória e aprendizado (Habiba et al., 2021). Essa deposição pode assumir diferentes conformações, desde agregados difusos até formas modificadas e em alguns estudos, mostra correlação direta com a severidade dos déficits cognitivos observados clinicamente. Paralelamente, investigações recentes utilizando ensaios imunológicos de alta sensibilidade sugerem que alterações sistêmicas, como a redução da razão Aβ no plasma ou líquor, podem refletir mudanças neuropatológicas subjacentes, embora sua aplicabilidade clínica ainda exija padronização e validação abrangentes (Habiba et al., 2021).

Em felinos idosos os depósitos extracelulares de Aβ são frequentemente observados no córtex, enquanto oligômeros intracelulares no hipocampo demonstram potencial neurotóxico significativo (Płonek et al., 2016). Além disso, trabalhos recentes identificaram associação entre deposição de Aβ, ativação glial reativa (microgliosis e astrogliosis) e aumento da eliminação sináptica por células gliais, padrão que se assemelha notavelmente ao observado em doenças neurodegenerativas humanas, como a Doença de Alzheimer (Bruns, 2009; Dias & Mendes, 2023). Essa convergência neuropatológica reforça a noção de que o cérebro felino representa um modelo espontâneo valioso para o estudo de amiloidopatias. Apesar desse conjunto robusto de evidências, o uso de Aβ como biomarcador periférico ainda enfrenta desafios. Variações interindividuais, diferenças metodológicas e a ausência de valores de referência específicos para espécie e faixa etária limitam sua capacidade diagnóstica isolada. No entanto, a consistência do acúmulo cerebral de Aβ em ambas as espécies, associada às alterações concomitantes de tau, NfL e GFAP descritas na literatura recente, posiciona a Aβ como componente promissor dentro de painéis multimodais de biomarcadores (Fiock et al., 2020; Head et al., 2005; Płonek et al., 2016; Sinsky et al., 2021). Assim, seu estudo integrado a outros marcadores estruturais e funcionais pode aprimorar a detecção precoce, o monitoramento da progressão e a compreensão fisiopatológica da neurodegeneração em pequenos animais, aproximando a prática veterinária do campo crescente da medicina translacional (Head et al., 2005; Sordo et al., 2021).

Abordagem integrada: Biomarcadores, avaliação comportamental e diagnóstico clínico da SDC

Embora avanços significativos tenham sido alcançados na identificação de biomarcadores neurodegenerativos em cães e gatos, como a cadeia leve do neurofilamento (NfL), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), a tau total e a β-amiloide (Aβ), o diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva (SDC) permanece fundamentalmente dependente de uma abordagem integrada (Wu et al., 2023). Isoladamente, esses marcadores refletem processos distintos e complementares da neurodegeneração, dano axonal, astrogliose, disfunção citosquelética neuronal e deposição amiloide, mas apresentam limitações quando utilizados de forma isolada, devido a variabilidade individual, sobreposição entre indivíduos afetados e controles e desafios metodológicos (Kim et al., 2025). Nesse contexto, a incorporação sistemática da avaliação comportamental padronizada, baseada em escalas validadas e na anamnese detalhada, associada ao exame neurológico e à exclusão de outras comorbidades sistêmicas, permite a correlação entre alterações moleculares e manifestações clínicas. A integração de biomarcadores estruturais e funcionais com dados clínicos e comportamentais não apenas aprimora a acurácia do diagnóstico e o monitoramento da progressão da SDC, como também fortalece o papel de cães e gatos como modelos naturais de neurodegeneração, ampliando a relevância translacional desses achados para a medicina comparada, ou seja, a relação entre a medicina animal e humana (Salvin et al., 2010).

Limitações e desafios atuais

Apesar dos avanços recentes na identificação e caracterização de biomarcadores neurodegenerativos em cães e gatos, como NfL, GFAP, tau e β-amiloide, sua aplicação clínica rotineira ainda enfrenta limitações relevantes (LaFerla et al., 2007; Sinsky et al., 2021; Stylianaki et al., 2020; Wu et al., 2023). A heterogeneidade biológica inerente às populações veterinárias, incluindo variações de espécie, raça, idade e comorbidades sistêmicas, contribui para ampla variabilidade interindividual e sobreposição de valores entre animais cognitivamente saudáveis e aqueles com síndrome da disfunção cognitiva (Dias & Mendes, 2023; Silva et al., 2018; Sousa & Souza, 2019; Teixeira et al., 2024). Adicionalmente, diferenças metodológicas entre plataformas analíticas, ensaios imunológicos, protocolos pré-analíticos e ausência de valores de referência padronizados por espécie e faixa etária dificultam a comparação entre estudos e restringem a reprodutibilidade dos achados (Pereira, 2016; Sousa & Souza, 2019). Outro desafio central reside na dissociação parcial entre níveis periféricos desses biomarcadores e a carga neuropatológica cerebral, especialmente em estágios iniciais da neurodegeneração. Nesse cenário, a literatura converge para a necessidade de validação multicêntrica, padronização metodológica e integração desses marcadores a avaliações clínicas, comportamentais e de imagem, para que seu potencial diagnóstico, prognóstico e translacional possa ser plenamente explorado na medicina veterinária (Head et al., 2005; Sordo et al., 2021).

Perspectivas futuras e considerações finais

O avanço no estudo de biomarcadores neurodegenerativos em cães e gatos, incluindo a cadeia leve do neurofilamento (NfL), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), a tau e a β-amiloide, tem ampliado de forma significativa a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no envelhecimento cerebral e na síndrome da disfunção cognitiva canina e felina (Wu et al., 2023). Embora esses marcadores, isoladamente, apresentem limitações diagnósticas, sua aplicação integrada, aliada à avaliação clínica, comportamental e a métodos complementares de imagem, desponta como estratégia promissora para a detecção precoce e o monitoramento da progressão da neurodegeneração em pequenos animais (Kim et al., 2025; Salvin et al., 2010). Perspectivas futuras incluem a padronização de métodos analíticos, o estabelecimento de valores de referência estratificados por espécie e faixa etária e a condução de estudos longitudinais e multicêntricos, fundamentais para validar o uso clínico desses biomarcadores (Alsulami et al., 2025). Ademais, o reconhecimento de cães e gatos como modelos naturais de neurodegeneração reforça o papel da medicina veterinária no contexto da medicina translacional, contribuindo para o intercâmbio de conhecimentos entre as áreas humana e animal e para o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais precisas (Head et al., 2005; Sordo et al., 2021).

Conclusão

A Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC) em cães e gatos se trata de uma condição neurodegenerativa progressiva de alta relevância clínica, frequentemente subdiagnosticada devido à sobreposição de seus sinais com alterações atribuídas ao envelhecimento fisiológico. A literatura presente demonstra que biomarcadores neurodegenerativos, como a cadeia leve do neurofilamento (NfL), a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), a proteína Tau e a β-amiloide (Aβ), apresentam potencial significativo como ferramentas auxiliares no diagnóstico e no monitoramento da progressão da SDC. O NfL destaca-se como marcador sensível de dano axonal e neurodegeneração relacionada à idade, enquanto a GFAP reflete processos de astrogliose e neuroinflamação. As proteínas Tau e Aβ apresentam importância neuropatológica, com evidências consistentes de deposição cerebral em cães e gatos idosos, reforçando a similaridade fisiopatológica entre a SDC e doenças neurodegenerativas humanas, como o Alzheimer. Apesar dos avanços observados, a aplicação clínica rotineira desses biomarcadores ainda é limitada por fatores como variabilidade biológica, ausência de valores de referência padronizados por espécie e faixa etária e diferenças metodológicas entre os estudos. Dessa forma, os dados disponíveis indicam que a utilização isolada desses marcadores não é suficiente para o diagnóstico definitivo da SDC, sendo recomendada sua integração com a avaliação clínica, neurológica e comportamental do paciente. Pode-se concluir que a abordagem multimodal, associando biomarcadores neurodegenerativos a métodos clínicos tradicionais, representa uma estratégia promissora para o aprimoramento do diagnóstico precoce e do acompanhamento da SDC, além de contribuir para o fortalecimento da medicina veterinária no contexto da medicina comparada e translacional

Referências

Alsulami, A., Boland, S. W., McGrath, S., MacLean, E. L., Latimer, C. S., Darvas, M., & Moreno, J. A. (2025). Plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged dogs with cognitive decline. *BMC Veterinary Research*, *21*(1). https://doi.org/10.1186/s12917-025-05027-w.

Bruns, A. I. (2009). Alzheimer's disease. *British Medical Journal*, *338*, 464–471.

Carneiro, A. A., Hashizume, E. Y., & Elias, B. C. (2017). Epilepsia idiopática em cães. *Revista Terra e Cultura*, *33*(1), 68–83.

Codeceira Júnior, A., Ferreira, M. L. B., Marques, P. R. B., Mesquita, S. D., Vilela, M. L. G., Valença, M. O. S., & Ataíde, L. (1985). Polirradiculoneurites inflamatórias. *Neurobiologia*, 133–150.

Daponte, A., Koros, C., Skarlis, C., Siozios, D., Rentzos, M., Papageorgiou, S. G., & Anagnostouli, M. (2025). Neurofilament Biomarkers in Neurology: From Neuroinflammation to Neurodegeneration, Bridging Established and Novel Analytical Advances with Clinical Practice. *International journal of molecular sciences*, *26*(19), 9739. https://doi.org/10.3390/ijms26199739

Dias, A. B., & Mendes, P. F. (2023). Síndrome da disfunção cognitiva canina: Alzheimer em cães. *PUBVET*, *17*(9), e1442. https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n9e1442.

Ferraz, H. T., Ferreira, M. S., Ferreira, D. R. C., Moreira, C. N., Ávila, A. B. G., Ramos, D. G. S., & Saturnino, K. C. (2025). Síndrome da disfunção cognitiva canina: Revisão. *Revista Interação Interdisciplinar (ISSN: 2526-9550)*, *7*(2). https://doi.org/10.35685/qp5r2r32.

Ferroni, L. O., Almeida Júnior, S. T., Moreira, G. S. S., Sousa, P. F., Bíscaro, I. S., & Belato, S. E. (2020). Epilepsia em cães: Aspectos terapêuticos. *Brazilian Journal of Development*, *6*(10), 76485–76501. https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-173.

Fiock, K. L., Smith, J. D., Crary, J. F., & Hefti, M. M. (2020). β-amyloid and tau pathology in the aging feline brain. *Journal of Comparative Neurology*, *528*(1). https://doi.org/10.1002/cne.24741.

Flores, F. F. (2016). The Cancer stem cell hypothesis in spontaneous canine gliomas: From tumors to neurogenesis in the adult dog. In *TDX (Tesis Doctorals en Xarxa)*.

Gallego, D., Figueroa, J., & Orozco, C. (2010). Síndrome de disfunción cognitiva de perros geriátrico. *Revista MVZ Córdoba*, *15*(3).

González-Martínez, Á., Rosado, B., García-Belenguer, S., & Suárez, M. (2012). Síndrome de disfunción cognitiva en el perro geriátrico. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, *32*(3), 159–167.

Habiba, U., Ozawa, M., Chambers, J. K., Uchida, K., Descallar, J., Nakayama, H., Summers, B. A., Morley, J. W., & Tayebi, M. (2021). Neuronal Deposition of Amyloid-β Oligomers and Hyperphosphorylated Tau Is Closely Connected with Cognitive Dysfunction in Aged Dogs. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, *5*(1). https://doi.org/10.3233/ADR-210035.

Head, E., Moffat, K., Das, P., Sarsoza, F., Poon, W. W., Landsberg, G., Cotman, C. W., & Murphy, M. P. (2005). β-Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiology of Aging*, *26*(5). https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.015.

Heckler, M. C. T., Svicero, D. J., & Amorim, R. M. (2011). Síndrome da disfunção cognitiva em cães. *Clínica Veterinária*, *90*, 70–74.

Heiblum, M., Labastida, R., Gris, G. C., & Tejeda, A. (2007). "Didy," a clinical case of cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Veterinary Behavior*, *2*(3), 68–72. https://doi.org/10.1016/j.jveb.2007.05.002.

Kim, C., Yun, T., Chae, Y., Kim, H., & Kang, B. T. (2025). Diagnostic and Prognostic Value of Serum Neurofilament Light Chain in Canine Spinal Cord Diseases. *Veterinary Sciences*, *12*(10). https://doi.org/10.3390/vetsci12100966.

LaFerla, F. M., Green, K. N., & Oddo, S. (2007). Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(7), 499–509.

Landsberg, G. M., DePorter, T., & Araujo, J. A. (2011). Clinical signs and management of anxiety, sleeplessness, and cognitive dysfunction in the senior pet. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *41*(3), 565–590. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.03.017.

Landsberg, G. M., Nichol, J., & Araujo, J. A. (2012). Cognitive dysfunction syndrome: a disease of canine and feline brain aging. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, *42*(4), 749–768. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.003.

Laureano, S. A. A. M. (2009). Convulsões e Epilepsia em Cães. In *Departamento de Veterinária: Master of Science.*

Mietelska-Porowska, A., Wasik, U., Goras, M., Filipek, A., & Niewiadomska, G. (2014). Tau protein modifications and interactions: Their role in function and dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(3). https://doi.org/10.3390/ijms15034671.

Milgram, N. W., Head, E., Zicker, S. C., Ikeda-Douglas, C. J., Murphey, H., Muggenburg, B., Siwak, C., Tapp, D., & Cotman, C. W. (2005). Learning ability in aged beagle dogs is preserved by behavioral enrichment and dietary fortification: a two-year longitudinal study. *Neurobiology of Aging*, *26*(1), 77–90. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.014.

Orsini, H., Bondan, E. F., Sanchez, M., Lallo, M. A., Maiorka, P. C., Dagli, M. L. Z., & Graça, D. L. (2007). Marcação imunoistoquímica da expressão astrocitária de proteína glial fibrilar ácida e de vimentina no sistema nervoso central de cães com cinomose. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *65*(4a). https://doi.org/10.1590/s0004-282x2007000600032.

Pereira, R. M. C. (2016). A Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina. *Universidad de Porto*, *2016*.

Płonek, M., Wrzosek, M., & Nicpoń, J. (2016). Biomarkers of injury to neural tissue in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Research (Poland)*, *60*(3). https://doi.org/10.1515/jvetres-2016-0053.

Roerig, A., Carlson, R., Tipold, A., & Stein, V. M. (2013). Cerebrospinal fluid tau protein as a biomarker for severity of spinal cord injury in dogs with intervertebral disc herniation. *Veterinary Journal*, *197*(2). https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.02.005.

Salvin, H. E., McGreevy P D, Sachedev, P. S., & Valenzuela, M. L. (2010). Development and validation of a canine cognitive dysfunction rating scale. *Journal of Veterinary Behavior*, *5*(5), 306–315. https://doi.org/10.1016/j.jveb.2010.05.001.

Sanabria, C. O., Olea, F., & Rojas, M. (2013). Cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. In *Neurodegenerative diseases*. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/54903.

Silva, B. C., Gneiding, B., Lucioli, J., Tesser, J. S., & Gneiding, J. E. B. O. (2018). Síndrome da disfunção cognitiva canina: Revisão de literatura. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, *16*. https://doi.org/10.7213/1981-4178.2018.161108.

Sinsky, J., Pichlerova, K., & Hanes, J. (2021). Tau protein interaction partners and their roles in Alzheimer's disease and other Tauopathies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Number 17). https://doi.org/10.3390/ijms22179207.

Smolek, T., Madari, A., Farbakova, J., Kandrac, O., Jadhav, S., Cente, M., Brezovakova, V., Novak, M., & Zilka, N. (2016). Tau hyperphosphorylation in synaptosomes and neuroinflammation are associated with canine cognitive impairment. *Journal of Comparative Neurology*, *524*(4). https://doi.org/10.1002/cne.23877.

Sordo, L., Martini, A. C., Houston, E. F., Head, E., & Gunn-Moore, D. (2021). Neuropathology of Aging in Cats and its Similarities to Human Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging*, *2*. https://doi.org/10.3389/fragi.2021.684607

Sousa, A. V, & Souza, L. F. C. B. (2019). Síndrome da disfunção cognitiva em cães–revisão de literatura. *Ciência Veterinária UniFil, Londrina*, *1*(3), 121–137.

Stylianaki, I., Polizopoulou, Z. S., Theodoridis, A., Koutouzidou, G., Baka, R., & Papaioannou, N. G. (2020). Amyloid-beta plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged dogs with cognitive dysfunction syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *34*(4), 784–792. https://doi.org/10.1111/jvim.15812.

Teixeira, P. A. M., Antonio, I. M. S., Mattana, D. L. C., Pina, M. C. S. L., & Peixoto, M. F. N. (2024). Síndrome da disfunção cognitiva canina: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*, *13*(11). https://doi.org/10.33448/rsd-v13i11.47446.

Travancinha, J. D. N. P., & Pomba, M. C. M. F. (2015). *Alterações comportamentais sugestivas de síndrome da disfunção cognitiva em cães geriátricos*. Universidade de Lisboa (Portugal).

Vilanova Júnior, J. A., Dipp, G., Silva Neto, B. P., Balardini, J. L. M., Isaka, L. J. E., Jair, M. S. O. R., & Engracia Filho, R. (2019). Hérnia de disco sequestrada em cão. *Acta Scientiae Veterinariae*, *47*(1), 456.

Wu, C. H., Pan, X. S., Su, L. Y., & Yang, S. Y. (2023). Plasma Neurofilament Light Chains as Blood-Based Biomarkers for Early Diagnosis of Canine Cognitive Dysfunction Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(18). https://doi.org/10.3390/ijms241813771.

Histórico do artigo:
Recebido: 12 de janeiro de 2026
Aprovado: 10 de fevereiro de 2026

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.